

PCT/KR 03/02470
RO/KR 17.11.2003

REC'D 02 DEC 2003

WIPO PCT



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0002991
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 01월 16일
Date of Application JAN 16, 2003

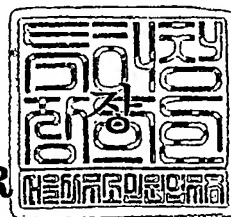
출원인 : 주식회사 엘지생명과학
Applicant(s) LG Life Sciences Ltd.



2003 년 10 월 09 일

특 허 청

COMMISSIONER



PRIORITY
DOCUMENT

REMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

【서류명】 특허출원서
【권리구분】 특허
【수신처】 특허청장
【참조번호】 0010
【제출일자】 2003.01.16
【발명의 명칭】 5- 히드록시-3-옥소-헥사노익산 유도체의 신규한 제조방법
【발명의 영문명칭】 Novel process for preparing 5-hydroxy-3-oxo-hexanoic acid derivatives

【출원인】
【명칭】 주식회사 엘지생명과학
【출원인코드】 1-2002-030835-0

【대리인】
【성명】 최규팔
【대리인코드】 9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】 2002-065483-8

【발명자】
【성명의 국문표기】 신현익
【성명의 영문표기】 SHIN,Hyun Ik
【주민등록번호】 590117-1776014
【우편번호】 305-340
【주소】 대전광역시 유성구 도룡동 LG아파트 8동 207호
【국적】 KR

【발명자】
【성명의 국문표기】 최보승
【성명의 영문표기】 CHOI,Bo Seung
【주민등록번호】 700117-1673631
【우편번호】 302-781
【주소】 대전광역시 서구 만년동 상록수아파트 106동 1502호
【국적】 KR

【심사청구】 청구
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인 최규팔 (인)

1020030002991

출력 일자: 2003/10/16

【수수료】

【기본출원료】 13 면 29,000 원

【가산출원료】 0 면 0 원

【우선권주장료】 0 건 0 원

【심사청구료】 15 항 589,000 원

【합계】 618,000 원

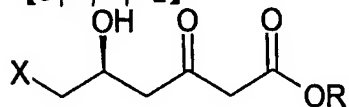
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 고지혈증 치료제로서 공지된 아토르바스타틴 (Atorvastatin)과 로수바스타틴 (Rosuvastatin) 등의 스타틴 계열 화합물을 제조하는데 유용한 중간체인 하기 화학식 1의 광학 활성을 갖는 5-히드록시-3-옥소-헥사노익산 유도체 또는 그의 토포머의 신규한 제조방법에 관한 것이다.

【화학식 1】



상기 식에서, R 및 X 는 명세서에 정의한 바와 같다.

【명세서】

【발명의 명칭】

5-히드록시-3-옥소-헥사노익산 유도체의 신규한 제조방법{Novel process for preparing 5-hydroxy-3-oxo-hexanoic acid derivatives}

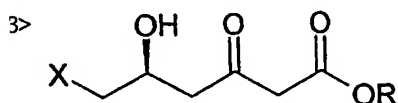
【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- 1> 본 발명은 고지혈증 치료제로서 공지된 아토르바스타틴과 로수바스타틴 등의 스타틴 (statin) 계열의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체인 하기 화학식 1의 광학활성을 갖는 5-히드록시-3-옥소-헥사노익산 유도체 또는 그의 토포머의 신규한 제조방법에 관한 것이다.

2> [화학식 1]



4> 상기 식에서,

5> R은 수소, C₁-C₄ 포화 알킬 또는 C₂-C₄ 불포화알킬을 나타내고,

6> X는 Br, Cl, I 등의 할로젠을 나타낸다.

7> 상기 화학식 1의 화합물을 제조하기 위한 종래의 방법으로는 광학활성이 있는 3-히드록시에스테르 화합물을 저온 (-78 °C) 조건 하에서 리튬 디이소프로필아미드 (LDA) 또는 리튬 헥사메틸디실라지드 (LHMDS)와 *t*-부틸아세테이트를 반응시켜 얻어진 리튬 이놀레이트와 클라이젠 (Claisen) 축합 반응을 통하여 합성하는 방법이 알려져 있고 (참조: U. S. Patent No.

5278313), 최근에는 그리그나드 (Grignard) 시약을 첨가제로 이용하여 유사한 반응을 5 °C에서 성공적으로 수행한 방법도 알려져 있다 (참조: European Patent No. 1104750).

8> 그러나, 상기 언급한 제조방법들은 대량 공정에서 사용하기 곤란한 리튬헥사메틸디실라지드 및 리튬디이소프로필아민을 과량 사용하거나 또는 그리그나드 시약을 첨가제 등으로 사용하는 방법들로서 고비용의 제조 공정이고 특히, 전자의 경우 매우 낮은 온도까지 조절해야 함으로 공정상에 어려움이 있다는 문제점이 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

9> 이에 본 발명자들은 상기 종래기술의 문제점을 해결하고자 연구를 거듭한 결과, 광학활성을 갖는 (S)-에피클로로히드린으로부터 얻은 (S)-3-히드록시부티로니트릴 유도체에 유기산 또는 그의 유도체를 사용하여 활성화시킨 아연금속을 이용한 블레이즈 반응을 하여 베타-케토에스테르기를 가진 화학식 1의 화합물을 제조하는 신규한 제조방법을 발견하였다. 이 신규한 제조방법은 경제적인 뿐만 아니라 공정의 단계를 기존의 방법에 비해 단축하는 방법이다.

10> 따라서, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 제조함에 있어 유기산 혹은 그 유도체를 사용하여 활성화된 아연금속을 이용한 블레이즈 반응을 통한 효율적인 제조방법을 제공함을 목적으로 한다. 이하, 본 발명을 좀 더 구체적으로 설명한다.

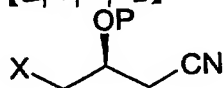
【발명의 구성 및 작용】

1> 본 발명은

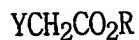
2> 1) 유기산 또는 그의 유도체로 활성화한 아연 금속 및 유기용매의 존재하에서 화학식 2의 (S)-3-히드록시부티로니트릴 유도체와 화학식 3의 알파-할로아세테이트 화합물을 반응시키는 단계; 및

- 3> 2) 1) 단계에서 수득된 생성물을 산 수용액 존재하에 가수분해시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물 또는 그의 토포머를 제조하는 방법에 관한 것이다.

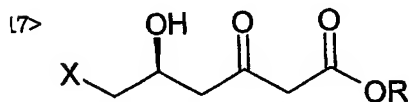
4> 【화학식 2】



5> 【화학식 3】



6> 【화학식 1】



18> 상기 식들에서

19> R 및 X는 각각 앞에서 정의한 바와 같고,

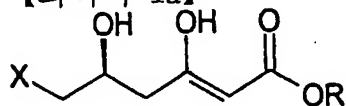
20> Y는 Br 또는 I 를 나타내며,

21> P는 수소 또는 일반적인 히드록시기의 보호기, 특히 그 중에서 $SiRR^1R^2$ 를 나타내며,

22> R^1 및 R^2 는 수소, C_1 - C_6 포화 알킬, C_2 - C_6 불포화 알킬, 또는 C_6 - C_{12} 방향족을 나타낸다.

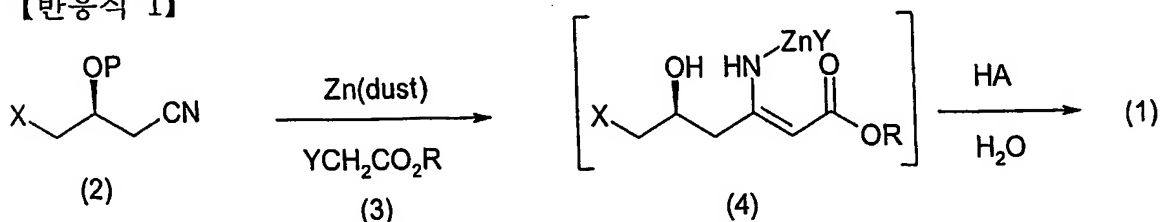
23> 상기 본 발명에 따른 방법에 의해 수득되는 화학식 1의 화합물의 토포머는 하기 화학식 1a의 에놀 형태의 화합물을 의미하며, 본 발명에 따른 방법을 수행시 화학식 1의 화합물이 주 생성물로 얻어진다.

24> 【화학식 1a】



25> 상기 본 발명에 따른 제조방법은 화학식 2의 니트릴 화합물을 유기산 혹은 그 유도체를 사용하여 활성화한 아연금속으로 블레이즈 반응을 시켜 베타-케토 에스테르기를 도입함으로써 공정을 단순화시키는데 요점이 있다. 본 발명자들의 연구결과는 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같다.

26> 【반응식 1】



27> 본 발명에 따른 방법에서는 아연금속에 용매를 가한 후 유기산 혹은 그 유도체를 촉매량 적가한 다음 환류 교반하여 아연금속을 활성화한 후, 여기에 출발 물질인 화학식 2의 니트릴 화합물을 첨가한 다음 화학식 3의 알파-할로에스테르 화합물을 천천히 적가하여 화학식 4의 엔아민(Enamine) 중간체를 제조하고, 이를 산 수용액으로 가수 분해하여 목표로 하는 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있었다. 각각의 반응조건에 대해 좀더 구체적으로 살펴보면 다음과 같다.

28> 화학식 2의 P는 수소 및 일반적인 히드록시기의 보호기인 SiRR¹R²기, 구체적으로는 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TES), *t*-부틸디메틸실릴(TBDMS), *t*-부틸디페닐실릴(TBDPS), 에톡시에틸(Ethoxy-ethyl) 및 테트라히드로피라닐(THP) 중에서 선택된 1종을 사용할 수 있으며, 순도 및 수율 면에서 가장 바람직하게는 트리메틸실릴을 사용한다.

29> 반응용매로는 테트라하이드로푸란, 벤젠, 톨루엔 및 에테르 중에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있으며, 순도 및 수율 면에서 가장 바람직하게는 테트라하이드로푸란을 사용한다.

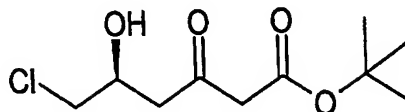
30> 화학식 3의 알파-할로에스테르 화합물은 0.5 내지 2 시간에 걸쳐 적가하며, 적가시간을 1 내지 1.5 시간으로 하는 경우에 순도 및 수율이 가장 만족스러웠다. 화학식 3의 화합물은 화학식 2의 화합물을 기준으로 하여 동몰량 내지 3.0 몰배량으로 사용하는 것이 바람직하다. 특히, R

이 C_1 - C_4 알킬인 화합물을 사용하는 것이 좋으며, 이중에서도 메틸 또는 에틸할로아세테이트에 비해 이소프로필할로아세테이트를 사용하는 경우 수율이 좋고, 이소프로필할로아세테이트 보다는 *t*-부틸할로아세테이트가 더욱 좋다.

- 31> 아연금속은 화학식 2의 화합물을 기준으로 하여 동물량 내지 3.0 몰배량의 양을 사용하는 것이 바람직하다. 아연금속을 용매와 함께 환류 교반하는 온도는 통상 20 내지 120 °C의 범위이다. 아연금속은 상업적으로 판매되는 아연 더스트 (Zinc dust) 또는 아연 분말 (Zinc powder)인 것이 바람직하다.
- 32> 유기산 혹은 그 유도체로는 R^3CO_2H , R^3SO_3H , R^3CO_2TMS , R^3SO_3TMS 및 $(R^3SO_2)_2NH$ 등을 사용하는 것이 아연금속 활성화에 바람직하고, 이때 R^3 은 수소, C_1 - C_6 포화 알킬, C_2 - C_6 불포화 알킬, 할로젠으로 치환된 C_1 - C_6 포화 알킬, 할로젠으로 치환된 C_2 - C_6 불포화 알킬, C_6 - C_{12} 방향족 또는 할로젠으로 치환된 C_6 - C_{12} 방향족을 나타내며, 화학식 2의 화합물을 기준으로 하여 0.001 내지 0.1 몰배량의 양을 사용하는 것이 바람직하다.
- 33> 가수분해 반응 단계에서는 염산 또는 황산 수용액을 사용할 수 있다. 이 중 염산 수용액이 보다 적합하여, 산성도 (pH)를 3 내지 4로 유지하는 것이 순도 및 수율 면에서 바람직하다. 산 수용액은 0 내지 5 °C의 온도에서 적가하고, 가수분해 반응은 동일한 온도에서 수행하는 것이 바람직하다.
- 14> 본 발명에 따른 제조공정으로 인하여 경제적인 면뿐만 아니라 공정의 단순화로 생산시간의 감소, 생산성의 향상 등의 개선이 이룩되었다.
- 15> 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 보다 구체적으로 설명한다.

6> 실시예 1: (S)-6-클로로-5-히드록시-3-옥소-헥사노익산 *t*-부틸에스테르의 제조

7>



8> 아연금속 (Zn dust) 690 mg, 테트라하이드로푸란 4.0 mL와 메탄술폰산 10 mg을 반응용기에 넣고 환류 교반하였다. 환류 교반이 이루어지면 (S)-4-클로로-3-트리메틸실라닐옥시부티로니트릴 1.00 g을 첨가하고, *t*-부틸브로모아세테이트 2.04 g을 천천히 1 시간에 걸쳐 적가한 다음, 30 분간 더 환류 교반한 후 0 °C로 냉각하고, 산성도 4가 될 때까지 3 N 염산을 천천히 적하한 다음 3 시간 교반하여 반응을 진행시켰다. TLC로 반응완결을 확인한 후 테트라하이드로푸란을 감압증류하여 건조하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (용액: 에틸아세테이트/노말헥산= 1/3, v/v)로 분리하여 표제화합물을 87% (1.07 g)의 수율로 수득하였다.

9> ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ

10> 엔올 형태 (Enol Form) (7%): 12.40 (bs, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.49 (bs, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

11> 케토 형태 (Keto Form) (93%): 4.32 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.00 (bd, 1H), 2.88 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

12> Mass (ESI, m/z): 497 ($2\text{M}+\text{Na}+2$), 495 ($2\text{M}+\text{Na}$), 261 ($\text{M}+\text{Na}+2$), 259 ($\text{M}+\text{Na}$).

【발명의 효과】

3> 스타틴 (statin) 계열의 화합물 합성에 유용하게 이용되는 화학식 1의 화합물을 제조함에 있어서 본 발명에 따른 유기산 혹은 그 유도체를 사용하여 아연금속을 활성화한 블레이즈 반응을 이용하면 제조공정의 단순화 그리고 제조경비가 절감되는 등의 개선된 효과를 얻을 수 있다.

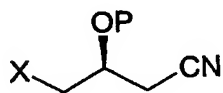
【특허청구범위】

【청구항 1】

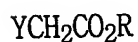
1) 유기산 또는 그의 유도체로 활성화한 아연 금속 및 유기용매의 존재하에서 화학식 2의 (S)-3-히드록시부티로니트릴 유도체와 화학식 3의 알파-할로아세테이트 화합물을 반응시키는 단계; 및

2) 1) 단계에서 수득된 생성물을 산 수용액 존재하에 가수분해시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 1의 화합물 또는 그의 토토머를 제조하는 방법.

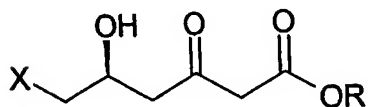
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 1]



상기 식들에서

R은 수소, C₁-C₄ 포화 알킬 또는 C₂-C₄ 불포화 알킬을 나타내고,

X는 할로젠을 나타내며,

Y는 Br 또는 I를 나타내고,

P는 수소, 또는 히드록시기의 보호기인 SiRR^1R^2 를 나타내며,

R^1 및 R^2 는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 포화 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 불포화 알킬, 또는 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 방향족을 나타낸다.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, P는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 에톡시에틸 및 테트라히드로피라닐 중에서 선택된 1종인 방법.

【청구항 3】

제 2 항에 있어서, P가 트리메틸실릴인 방법.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서, 용매가 테트라하이드로푸란, 벤젠, 톨루엔 및 에테르 중에서 선택된 1종 이상인 방법.

【청구항 5】

제 4 항에 있어서, 용매가 테트라하이드로푸란인 방법.

【청구항 6】

제 1 항에 있어서, 화학식 3의 알파-할로에스테르 화합물에서 R이 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -알킬인 방법.

【청구항 7】

제 6 항에 있어서, R이 *t*-부틸인 방법.

【청구항 8】

제 1 항 또는 제 6 항에 있어서, 화학식 3의 알파-할로에스테르 화합물을 화학식 2의 화합물을 기준으로 하여 동몰량 내지 3.0 몰배량의 양으로 사용하는 방법.

【청구항 9】

제 1 항에 있어서, 아연금속을 화학식 2의 화합물을 기준으로 하여 동몰량 내지 3.0 몰배량의 양으로 사용하는 방법.

【청구항 10】

제 9 항에 있어서, 아연금속은 상업적으로 판매되는 아연 더스트 (Zinc dust) 또는 아연 분말 (Zinc powder) 인 방법.

【청구항 11】

제 1 항에 있어서, 유기산 혹은 그 유도체로는 R^3CO_2H , R^3SO_3H , R^3CO_2TMS , R^3SO_3TMS 및 $(R^3SO_2)_2NH$ [여기서, R^3 은 수소, C_1-C_6 포화 알킬, C_2-C_6 불포화 알킬, 할로젠으로 치환된 C_1-C_6 포화 알킬, 할로젠으로 치환된 C_2-C_6 불포화 알킬, C_6-C_{12} 방향족 및 할로젠으로 치환된 C_6-C_{12} 방향족을 나타냄]으로 이루어진 군에서 선택되는 방법.

【청구항 12】

제 11 항에 있어서, 유기산 혹은 그 유도체를 화학식 2의 화합물을 기준으로 하여 0.001 내지 0.1 몰배량으로 사용하는 방법.

【청구항 13】

제 1 항에 있어서, 산수용액이 염산 수용액 또는 황산 수용액인 방법.

【청구항 14】

제 1 항에 있어서, 산수용액으로 가수분해시 산성도를 3 내지 4로 유지하는 방법.

【청구항 15】

제 14 항에 있어서, 산수용액을 0 내지 5 ℃ 온도에서 적가하여 가수분해 반응을 수행하는 방법.